PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/41865 (51) Internationale Patentklassifikation 6; A1 A61K 31/565 (43) Internationales 13. November 1997 (13.11.97) Veröffentlichungsdatum:

PCT/DE97/00863 (21) Internationales Aktenzeichen:

28. April 1997 (28.04.97) (22) Internationales Anmeldedatum:

(30) Prioritätsdaten: DE 2. Mai 1996 (02.05.96) 196 17 451.1

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AZUPHARMA GMBH [DE/DE]; Dieselstrasse 5, D. 70839 Gerlingen (DE).

(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLIPPEL, Karl-Friedrich [DE/DE]; Rodenbergstrasse 3, D-29223 Celle (DE). HILTL, Dirk-Michael [DE/DE]; Schleichlingstrasse 6, D-76327 Berghausen (DE).

(74) Anwälte: MILLER, A. usw.; Kaiser-Joseph-Strasse 260, D-79098 Freiburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

Veröffentlicht

Mil internationalem Recherchenbericht Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderungen eintreffen.

(54) Title: TOPICAL PENILE ANDROGEN APPLICATION FOR TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

(54) Bezeichnung: TOPISCHE PENILE ANDROGEN-APPLIKATION ZUR BEHANDLUNG DER EREKTILEN DYSFUNKTION

(57) Abstract

This invention concerns the use of a topical preparation containing androgen for treating erectile dysfunction by topical, preferably, glandular-subpreputial or intraglandular-intraurethral application on the penis.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von androgenhaltigen topischen Zubereitungen bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion durch topische penile, bevorzugt glandulär-subpräputiale oder intraglandulär-intraurethrale Applikation.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	S1	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakci
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GΛ	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Ascrbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Тодо
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ.	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinided und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	ÜĀ	Ukraine
BR	Brasilien	IL	[srae]	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italica	MX	Mexiko	US	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	υz	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	КP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	e. ***	Zimbauwe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Techechische Republik	1.C	St Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	IJ	Licchtenstein	SD	Sudan		
DK	Dinemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 97/41865 PCT/DE97/00863

Topische penile Androgen-Applikation zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Androgen-haltigen topischen Zubereitungen bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion durch topische penile, bevorzugt glandulärsubpräputiale oder intraglandulär-intraurethrale Applikation.

5

10

15

30

Die Prävalenz einer erektilen Dysfunktion wird in Deutschland auf ca. 5 Mio. Männer geschätzt. Durch den Verlust der erektilen Potenz wird das körperliche, seelische und soziale Selbstverständnis des Mannes, insbesondere des jungen Mannes wesentlich im Kern erschüttert. Patienten mit chronischer erektiler Dysfunktion sind in ihrem gesamten Verhalten stark verunsichert. Versagens- und Erwartungsängste spielen bei diesem Phänomen eine mitbedingende und aufrechterhaltende Rolle und potenzieren das subjektive Krankheits- und Insuffizienzerleben, so daß sekundär relevante Ich-Störungen resultieren.

Im medizinischen Schrifttum findet sich bis zu Anfang der 70-er Jahre unseres Jahrhunderts die Auffassung wieder, daß die erektile Dysfunktion überwiegend psychogen verursacht sei. Diese Auffassung geht auf die Lehrmeinung von Freud zurück, der Erektionsstörungen als Folge von frühkindlichen Entwicklungsstörungen postulierte.

Demzufolge wurden früher bei Patienten mit Erektionsstörungen in über 90% psychogene Verursachungen diagnostiziert. Dabei wurde jedoch übersehen, daß somatische Störungen in sekundären psychischen Alterationen münden.

Die Erfolge der von Masters und Johnson eingeführten paarorientierten Sexualtherapie sowie die Entwicklung der ersten Penisprothesen und die damit erstmals verbunden Behandlungsmöglichkeit von organisch bedingten Erektionsstörungen führten zu einem grundlegenden Wandel in der Auffassung über Genese und Krankheitswert von

WO 97/41865 2 PCT/DE97/00863

Erektionsstörungen.

5

Heute ist davon auszugehen, daß zumindest in 70 % der Fälle organische, d.h. neurogene, vaskuläre oder durch Arzneimittel induzierte Störungen zugrunde liegen, wobei diese Größenordnung durch zunehmend verbesserte Diagnostik eher noch im Steigen begriffen ist.

Die Erektion wird durch die Relaxation der glatten kavernösen Muskelzellen eingeleitet und unterhalten. Im Vergleich zur Flakzidität wird der arterielle Einstrom zu Beginn der Tumeszenz erheblich gesteigert. Während im flacciden, erschlafften Stadium, in welchem der Großteil des arteriellen Blutes über ein Kapillarsystem an den kavernösen Sinusoiden vorbeigeleitet wird, führt der Verschluß dieser arteriovenösen Shunts und die arterielle Füllung des kavernösen Raumes zur Tumeszenz mit funktioneller Rigidität. Parallel mit der Erhöhung des arteriellen Einstromes und der Relaxation der glatten kavernösen Muskulatur geht eine erhebliche Drosselung des venösen Abflusses der Schwellkörper einher.

Aufgrund dieser Erkenntnisse haben alle derzeit relevanten
pharmakologischen Therapieansätze die direkte Beeinflussung
dieses vaskulären Geschehens durch den Einsatz vasoaktiver
Substanzen zum Ziel.

Die orale Therapie dieser organisch bedingten Dysfunktionen mit vasoaktiven Substanzen wie Yohimbin, Phenoxybenzamin,

- Terbutalin, Bethanechol, Levodopa, Verapamil oder Theophyllin erwies sich als erfolglos. Neben der Anwendung von Prothesenimplantationen oder Revaskularisierungsoperationen erwies sich eine intrakavernöse Injektion von Papaverin (Virag. Lancet, 2, 938, 1982), dem α-Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin
- (Brindley. Br. J. Psychiatr. 143, 332. 1983) und eine Kombination von Papaverin und dem α-Rezeptorenblocker Phentolamin (Stief, Urologe A, 25, 63, 1986) als erfolgreich. Letztere Therapiemethode läßt sich vom Patienten selbständig durchführen und wird auch als Schwellkörper-
- 35 Autoinjektionstherapie (SKAT) bezeichnet.

Nachteilig erwiesen sich jedoch eine teilweise unerwünscht

WO 97/41865 3 PCT/DE97/00863

5

20

∠5

30

35

verlängerte Erektion mit der Gefahr des Priapismus bei der Verwendung von Papaverin, unerwünschte Schmerzhaftigkeit bei der Anwendung von Phenoxybenzamin sowie eine mögliche Cancerogenität dieser Verbindung, aber auch das Risiko für Patienten, die eine transiente Hypotension nicht tolerieren oder gleichzeitig Antikoagulantien erhalten (NIH Consensus Statement, 1992).

Neuerdings werden mittels SKAT gute Ergebnisse mit PGE_1 allein oder in Kombination mit CGRP erzielt.

Voraussetzung für eine individuelle Zuordnung der verschiedenen Behandlungsoptionen der erektilen Dysfunktion für den jeweiligen Patienten ist die ursächliche Abklärung der Erektionsstörung. Hier sind verschiedene spezifische andrologische Untersuchungen vonnöten, so die Doppler- oder Duplexsonographie der penilen Arterien, das Corpus cavernosum EMG oder die Cavernosometrie und -graphie.

Überraschenderweise wurde nun gefunden daß Testosteron einen fördernden Einfluß auf die Empfindlichkeit der für das Erektionsgeschehen wichtigen neuralen Erregungsüberleitungen im zentralen Nervensystem ausübt. Es ist für die Dendritenaussprossung der spinalen Nerven der erektogenen Achse und deren Synapsen von Bedeutung. Die Rolle des Testosterons für den peripheren Erektionsvorgang ist noch nicht endgültig geklärt, doch konnten Studien der jüngsten Zeit zeigen, daß ein Testosteron-Entzug zu einer signifikanten verringerten neuronalen Erregbarkeit und zu Apoptosis (Zelltod) innerhalb des kavernösen Gewebes führt. Weiterhin führt eine Testosteronabnahme zu einer signifikanten Abnahme der kavernösen Stickoxid-Synthese (NO-Synthese). NO ist der Haupt-Neurotransmitter der penilen Erektion (Zvara et al., Int. J. Impot. Res. 7, 209-219, 1995; Thompson, Science 267, 1456, 1995).

In großen Kollektiven an nicht selektionierten Patienten mit erektiler Dysfunktion finden sich bei 8,5% der Männer signifikant erniedrigte Testosteronspiegel. Hierzu kann wahrscheinlich ein weiterer, erheblicher Prozentsatz gerechnet werden, bei dem der festgestellte Testosteronwert grenzwertig

gegenüber den Labor-Normalwerten erniedrigt ist, bei dem dieser Testosteronspiegel für den individuellen Patienten aber möglicherweise zu niedrig zum Aufrechterhalten der androgenassoziierten Funktionen ist.

- Die erfindungsgemäße topische Applikation ist daher ein erheblicher Fortschritt gegenüber der Standardtherapie der erektilen Dysfunktion, nämlich der Schwellkörper-Autoinjektion (SKAT), welche aufgrund ihrer Invasivität per se mit ihren spezifischen Applikationsproblemen und
- 10 Komplikationsmöglichkeiten in der delikaten Situation des erotischen Zusammenseins von vielen Patienten negiert und abgelehnt wird.

Die orale Verabreichung androgenwirksamer Steroide
(Testosteron) erfolgt bislang lediglich bei Männern mit

primärem oder sekundärem Hypogonadismus zur Substitution
erniedrigter Testosteronwerte. Die verwendeten Dosen liegen
hier zwischen 80-250 mg pro Tag. Hypogonadismus ist im
allgemeinen bei impotenten Männern ungewöhnlich. Jedoch zeigte
sich überraschenderweise, daß Hypogonadismus per se assoziiert
ist mit einer deutlichen Verminderung der Quantität und
Qualität der nocturnalen penilen Erektionen, wenngleich dies
für die erotisch stimulierten Erektionen nicht im gleichen Maße
zutrifft.

Obwohl subnormal hohe Spiegel an Gesamttestosteron mittels 25 oraler Therapie erreicht werden können, wird in den meisten Fällen bestenfalls nur eine marginale Verbesserung der Libido und nur selten eine Verbesserung in der Frequenz und der Qualität der erektilen Episoden erreicht. Allgemein wird in der Literatur wie auch im Rahmen der Consensus Konferenz des National Institutes of Health (NIH), Bethseda, Maryland 1992, 30 zur Impotenz, die orale Administration androgener Steroide wie Testosteron als enttäuschend und ineffektiv bezeichnet und auf die möglichen Nebenwirkungen von systemischer Testosterongabe (hoher Firstpass-effekt), wie Hepatotoxizität hingewiesen. Das - 35 NIH subsumiert, daß orale Androgene, wie derzeit verfügbar, nicht indiziert sind.

Die intramuskuläre Verabreichung von Testosteron, bevorzugt in

WO 97/41865 5 PCT/DE97/00863

Form des Enantat- oder Propionatesters wird in der klinischen Anwendung ausschließlich zur Substitution bei anorchen bzw. stark testosterondeprivierten Patienten eingesetzt. Die verwendeten Dosen liegen zwischen 2,5 - 18 mg pro Tag.

Nachteilig und daher zu beachten ist hierbei, daß obstruktive Prostatasymptome durch die additive systemische Androgenisierung verstärkt werden können. Diese können sich nach Absetzen des Testosterons möglicherweise wieder zurückbilden. Nachteilig ist aber insbesondere, daß mit diesem Therapieverfahren, schon ohne Berücksichtigung der hormonellen circadianen Rhythmik, unphysiologisch hohe systemische Hormonspiegel erreicht werden.

Im weiteren Verlauf der Bemühungen um die Optimierung der Testosteronsubstitution bei hypogonadalen und stark testosterondeprivierten Patienten wurde die periphere transdermale Applikation über Testosteronpflaster (TTS) entwickelt die übernacht auf Rücken, Abdomen, Armen oder Beinen aufgeklebt werden. Die verwendeten Dosen liegen zwischen 2,5 - 7,5 mg Wirkstoff pro Tag. Diese Pflaster sind ausdrücklich nicht für die skrotale oder penile Applikation geeignet.

15

20

⁻ 5

30

Für diese bisher beschriebenen Therapieansätze (oral, i.m., TTS) gilt die alleinige systemisch orientierte Testosteronsubstitution bei ausgeprägt hormondeprivierten, hypogonadalen oder anorchen Patienten (Review: Montorsi, Drugs 50 (3), 465-479, 1995; Cunningham, JAMA, Vol. 261, No. 17, 2525, 1989). Nachteilig ist hierbei das, mit der ausschließlich systemischen Hormonanflutung korrelierende, umfangreiche Nebenwirkungs- und Risikoprofil u.a. auch durch den hohen First-pass-Effekt und die damit verbundene hepatische Belastung (Dale, Impotence, Vol. 15, No. 1, 62, 1988).

Aufgabe der Erfindung war es daher, eine für den Patienten möglichst einfach handhabbare und nebenwirkungsfreie Möglichkeit der Testosteron-Substitution zu entwickeln.

Der Versuch mit anderen topischen Formen, wiederum zur ausschließlich systemischen Testosteronsubstitution, ist in der älteren Literatur etwa für eine Salbe beschrieben, die ebenso bei testosterondeprivierten hypogonadalen Patienten zur

WO 97/41865 . . . 6 PCT/DE97/00863

Normalisierung der Testosteronspiegel oder aber bei Kindern mit Mikrophallus zur Stimulierung des Peniswachstums eingesetzt wurde (Findlay, J. Clin. Endocr. Metab. Vol. 68, No. 2, 369, 1989; Ben-Galim, Am J Dis Child, Vol. 134, 296, 1980).

- Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß geeignete topische pharmazeutische Testosteron-Zubereitungen penil, insbesondere glandulär-subpräputial appliziert, zu einer therapeutisch wirksamen Behandlung der erektilen Dysfunktion geeignet sind, und diese Befunde erfindungsgemäß auch für andere

 Applikationsbereiche am männlichen Geschlechtsorgan wie
- 10 Applikationsbereiche am männlichen Geschlechtsorgan, wie intraglandulär-intraurethral oder skrotal gegeben, gelten.

Bereits bei Einsatz einer ersten topischen Salben-Formulierung mit Testosteronpropionat (durchschnittlich ca. 4,8 mg pro Tag) bei dezidiert neuartiger, nämlich glandulär-subpräputialer oder intraglandulär-intraurethraler Applikation, in einem doppelblinden therapeutischen Heilverfahren gegen Placebokontrolle, zeigte sich eine unvermutet hohe Wirksamkeit bei zunächst völlig unselektierten Patienten mit erektiler Dysfunktion variabler Genese. Neben der hohen Wirksamkeit bei 5 von 14 geprüften Patienten war es auch von hervorzuhebender Bedeutung, daß im doppelblinden Crossover Keiner der Patienten auf Placebo ansprach und unter Verum (Testosteron) topisch auch keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, wie sie bei

25 Es wurden folgende erste klinische Versuche durchgeführt:

systemischer Gabe des Hormons beobachtet werden.

30

14 Patienten mit chronischer erektiler Dysfunktion (Dauer mindestens 2 Jahre) wurde die externe Applikation einer Testosteron-haltigen Salbe als Behandlungsform der Erektionsstörung angeboten. Bei allen Patienten war zuvor eine ausführliche Diagnostik bzgl. der Ätiologie der erektilen Dysfunktion erfolgt. Jeder Patient wurde ausführlich aufgeklärt und diese wurde schriftlich im Patientenblatt dokumentiert.

Jeder Patient applizierte täglich nach dem Duschen sowie ca. 2 Stunden vor dem Verkehr einen 0,5 bis 1 cm langen

35 Salbenstreifen auf die Glans penis und den distalen Schaft und massierte diese dann ein. Salbe A (Placebo) und B (Verum)

WO 97/41865 7 PCT/DE97/00863

wurden jeweils ca. 14 Tage verwendet. Die Patienten waren informiert, daß sich unter den beiden Salben ein Placebo befinden könnte.

In der Abschlußbewertung zeigte sich bei 5/14 Patienten ein Ansprechen auf Verum und bei keinem ein Ansprechen auf Placebo. Die Response-Patienten unterschieden sich bezüglich der Ätiologie hier nicht sehr grundsätzlich von den Nichtrespondern, wiesen jedoch in zwei Fällen einen (z.T. grenzwertig) subnormalen Testosteronspiegel auf.

Die Patientencharakteristik für die Responder auf Testosteronsalbe ist in Tabelle I dargestellt:

Tabelle I

1	5		

20

5

30

35

5

Alter	Diagnose	Testosteron	SKAT
36	N/M.Boeck	n	0,5
41	N (MS)	p	0,1
44	VL	p	DPVL
72	A (KHK)	n	-
59	VL	n	DPVL, 1

Die Abkürzungen zur Ätiologie haben folgende Bedeutung:

A = arteriell

N = neurogen

vL = venöses Leck

n = normal

p = pathologisch

DPVL = dorsale Penisvenenligatur

In Anbetracht der bisher fehlenden Selektionskriterien und der äußerst kurz gewählten Applikationszeit sind diese ersten Ergebnisse als sehr vielversprechend zu werten

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Androgenen, nämlich von Testosteron oder anderen androgen wirksamen Substanzen, sowie deren wirksamen und pharmakologisch verträglichen Metaboliten oder Derivaten (z.B. 17-beta-Ester oder Salze), oder von Derivaten seiner Metaboliten oder von Metaboliten der Derivate, sowie allen weiteren chemisch,

WO 97/41865 PCT/DE97/00863

5

physikochemisch oder biologisch-natürlich veränderten Abkömmlingen des Testosterons und anderer androgen wirksamer Substanzen zur Herstellung von topischen Arzneimitteln zur penilen Applikation, distal, medial, proximal oder skrotal, bevorzugt glandulär-subpräputial oder intraglandulär-intraurethral in topischer Darreichungsform zur Behandlung erektiler Dysfunktionen bei Säugetieren, bevorzugt beim Menschen.

Sowohl von der dermatologischen Qualität der Resorptionsfläche und der darunterliegenden Strukturanteile der anatomisch 10 unterscheidbaren funktionellen Einheiten her, als auch von der vasalen Abflußsituation post resorptionem, nach Übertritt des Wirkstoffs vom Extravasalraum nach intravasal, sind drei unterschiedliche topische Bezirke am männlichen Geschlechtsteil zu unterscheiden. Der mit einer Testosteronsalbe 15 erfindungsgemäß erstmalig zur Applikation verwendet distale Anteil (glandulär-subpräputial und intraglandulärintraurethral) der Schaftbereich und davon auch wieder deutlich getrennt das Skrotum. Während bei skrotaler Applikation auch eine stärkere systemische Anflutung erwartet werden muß, nimmt 20 diese nach den hier vorliegenden ersten Erkenntnissen nach distal deutlich ab. Erste Plasmaspiegelmessungen nach glandulär-subpräputialer Applikation nach 30 bzw. 60 Minuten zeigten inzwischen auch eine hochsignifikante Wirkstoffanreicherung intracavernös aber nahezu keine 25 Veränderung des peripher-systemischen Gesamttestosterons. Da bei Topika ganz allgemein unterschiedliche Resorptionsverhältnisse in unterscheidbaren topischen Bereichen oftmals auch mit veränderter Wirksamkeit und Verträglichkeit verbunden sind, wurde diesem Punkt auch von Seiten der 30 Zulassungsbehörden national (Topikapapier) wie international (Locally acting products / EC / CPMP / Note for Guidance) Rechnung getragen, indem grundsätzlich separate Belege zu Kinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit gefordert werden.

Die Applikation am Penis erfolgt daher primär distal, sekundär medial und proximal und in besonders gelagerten Fällen auch zusätzlich skrotal. Bevorzugter Applikationsbereich ist der Glans penis und das Präputium (glandulär-subpräputial und WO 97/41865 9 PCT/DE97/00863

intraglandulär-intraurethral).

Zur Anwendung können alle transdermal geeignete topische galenische Formulierungen kommen wie z. B. Salben, Cremes, Emulsionen, Schäume, Pasten, Gele, Gleitgele, Sprays, Lösungen, Lotionen, Massageöle, Pflaster, Adhäsionsfolien, Filme, Retardliposomen, Stifte, topisch anzuwendende Pulver oder Suspensionen, biologisch abbaubare Elastomere oder Gummen. Die Wirksubstanz kann dabei auch direkt in ein Trägermaterial eingearbeitet sein oder aber mikroverkapselt oder in Form von Liposomen.

Beispiele der erfindungsgemäßen Applikationsformen sind die folgenden Zubereitungen, die jedoch nicht als limitierend zu betrachten sind (Mengenangaben jeweils in g):

Beispiel 1 - Creme/Emulsion

Testosteronpropionat (0,85), Emulgierender Cetylstearylalkohol (16,00), Mittelkettige Triglyceride (10,00), Sorbinsäure (0,10), Kaliumsorbat (0,10), Propylenglykol (4,00), Parfümöl (0,02), Zitronensäure (0,01), Ger. Wasser (68,92). In Summa: 100,00.

20 <u>Beispiel 2 - Creme/Emulsion</u>

Testosteronpropionat (1,00), Arlatone 9835 (5,00), Dimeticon AKF 350 (0,30), Cetylstearylalkohol (1,50), Paraffinöl dünnflüssig (5,00), weißes Vaseline (9,00), Propylenglykol (15,00), Ger. Wasser (63,20). In Summa: 100,00.

25 Beispiel 2 - Gel

5

10

Testosteronpropionat (0,80), Polyacrylsäure (1,00), Propylenglykol (,500), Oleyloleat (2,00), Glycerol (15,00), Triethanolamin (0,22), Ger. Wasser (75,98). In Summa: 100,000.

Beispiel 3 - Gel

Testosteronpropionat (0,85), Poly (0-2-hydroxy-propyl) 0-methylcellulose (2,50), Propylenglykol (30,00), Ger. Wasser (66,65). In Summa: 100,00

WO 97/41865 10 PCT/DE97/00863

Beispiel 4 - Salbe/Paste

Testosteronpropionat (1,00), Plastibaser (99,00) In Summa: 100,00

Beispiel 5 - Salbe/Paste

Testosteronpropionat (1,00), Propylenglykol (10,00),
Polyoxyethylenstearat (10,00), Glycerolmonostearat (5,00),
Sorbitanmonostearat (2,00), Paraffinöl dickflüssig (25,00),
weiße Vaseline (30,00), Ger. Wasser (17,00). In Summa: 100,00

Beispiel 6 - Salbe/Paste

Testosteronpropionat (1,25), Cetylstearylalkohol (0,50), Wollwachsalkohole (6,00), weißes Vaseline (92,25). In Summa: 100,00

Beispiel 7 - Stift

Testosteronpropionat (0,85), Disorbene LCR (3,00),

Hydroxypropylcellulose (2,00), Propylenglykol (45,00), PEG 300
(15,00), Dipropylenglykol (10,00), Ger. Wasser (24,15). In
Summa: 100,00

Beispiel 8 - Spray

Testosteronpropionat (1,00), Propylenglykol (25,00), Glycerol (10,00), pHB methylester (0,10), pHB propylester (0,06), Ger. Wasser (63,84). Im Summa: 100,00

Beispiel 9 - Suspension

Testosteronpropionat (0,85), Mittelkettige Triglyceride (15,00), Oleyloleat (20,00), Isopropylmyristat (5,00),

Paraffinöl dickflüssig (59,15). In Summa: 100,00

Die bevorzugte erfinderische Testosteronformulierung zur topischen Applikation besteht in der Verwendung eines Emulgels bzw. einer Salbe.

Die erfindungsgemäß eingesetzten topischen Formulierungen
enthalten neben den üblichen Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffen
eine wirksame Dosis eines Androgens, bevorzugt von Testosteron
oder von wirksamen Metaboliten oder Derivaten (z.B. 17-betaEster) des Testosterons oder von Derivaten seiner Metaboliten

5

10

15

20

25

30

PCT/DE97/00863

oder von anderen androgen wirksamen Substanzen (z.B. Anabolika) und deren Metaboliten, Salzen, Estern und anderen Derivaten. Die Veresterung der 17-beta-Hydroxylgruppe verbessert die Fettlöslichkeit von Testosteron und verzögert dessen Freisetzung. So wird beispielsweise in der klinischen Anwendung Testosteronenanthat, 250 mg intramuskulär alle 2-3 Wochen, zur Substitution bei anorchen bzw. testosterondeprivierten Patienten eingesetzt. Testosteronpropionat erfordert dagegen einen 2-tägigen Injektionsrhythmus. Es ist daher besonders bevorzugt ein Ester der durch verzögerte Metabolisierung zur effektiv wirksamen Verbindung eine gewisse Depotwirkung hat.

Bevorzugte Androgene sind Testosteron, Testosteron acetat, Testosteron caproat, Testosteron cipionat, Testosteron cyclohexancarboxylat, Testosteron decanoat, Testosteron enantat, Testosteron hexahydrobenzylcarbonat, Testosteron isobutyrat, Testosteron isocaproat, Testosteron ketolaurat, Testosteron (4-methylpentanoat), Testosteron nicotinat, Testosteron phenpropionat, Testosteron phenylacetat, Testosteron pivalat, Testosteron propionat, Testosteron undecanoat, Testosteron valerat, Testosteron-17-Chloral Hemiacetal, Methyltestosteron, Methandrostenolon, 19-Hydroxytestosteron, 17-Methyltestosterone, 17-alpha-Methyltestosteron-3-cyclopentyl-enol ether, 17-Hydroxy-17methyl-2-oxaandrostan-3-on, Dehydroepiandrosteronsulfat, Mesterolon, Boldenone, Danazol, Desogestrel, Dimethisteron, Epiandrosteron, Androsteron, Lontanyl, Fluoxymesteron, Mestanolone, Miboleron, Norethandrolon, Normethandron, Oxymesteron, Oxymetholon, Prasteron, Stanolon, Stanozolol, Tiomesteron, Nandrolondecanoat, Clostebolacetat oder Metenolonenantat.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Testosteron propionat.

Die Dosis an androgen wirksamer Substanz (hier z.B.

Testosteronpropionat) wird pharmazeutisch durch die

Resorptionsgröße und das verwendete Derivat (z.B.

Testosteronester) und medizinisch durch die Wirksamkeit bestimmt. Im günstigen Fall reicht die längerfristige topische

5

WO 97/41865 PCT/DE97/00863

Gabe von Spuren der wirksamen Substanz aus (< 0,1 mg), um eine Wiederherstellung der cavernösen Funktion.zu erreichen, während für den Fall, daß sehr hohe lokale Konzentrationen erforderlich wären und die topische Gabe erwartungsgemäß vorwiegend zu einem intracavernösen Wirkstoffpooling bei stark reduzierter systemischer Auflutung führt, vor allem initial, auch Konzentrationen zur Anwendung kommen könnten, die im Bereich der oral zur Anwendung kommenden Größenordnung (> 250 mg) liegen.

Eine Dosiseinheit der topischen Zubereitung enthält daher 0,005 bis 300 mg pro Dosiseinheit, bevorzugt 0,1 bis 250 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg.

Das ganz besonders bevorzugte Topikum enthält 2 mg Testosteronpropionat pro Dosiseinheit, z.B. 1 cm Salbenstrang. WO 97/41865 13 PCT/DE97/00863

5

10

Patentansprüche

- 1. Verwendung von Androgenen oder deren pharmakologisch verträglichen und geeigneten Derivaten oder Metaboliten und Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen skrotalen oder penilen, insbesondere glandulär-subpräputialen oder intraglandulär-intraurethralen Applikation zur Behandlung erektiler Dysfunktion bei Menschen und Säugetieren.
- 2. Verwendung von Testosteron oder dessen pharmakologisch verträglichen und geeigneten Derivaten oder Metaboliten und Salzen gemä β Anspruch 1.
- 3. Verwendung von Testosteron, Testosteron acetat, Testosteron caproat, Testosteron cipionat, Testosteron cyclohexancarboxylat, Testosteron decanoat, Testosteron enantat, Testosteron hexahydrobenzylcarbonat, Testosteron isobutyrat, Testosteron isocaproat, Testosteron ketolaurat, Testosteron (4-methylpentanoat), Testosteron nicotinat, Testosteron phenpropionat, Testosteron phenylacetat, Testosteron pivalat, Testosteron propionat, Testosteron undecanoat, Testosteron valerat, Testosteron-17-Chloral
- Hemiacetal, Methyltestosteron, Methandrostenolon, 19Hydroxytestosteron, 17-Methyltestosterone, 17-alphaMethyltestosteron-3-cyclopentyl-enol ether, 17-Hydroxy-17methyl-2-oxaandrostan-3-on, Dehydroepiandrosteronsulfat,
 Mesterolon, Boldenone, Danazol, Desogestrel, Dimethisteron,
- Epiandrosteron, Androsteron, Lontanyl, Fluoxymesteron,
 Mestanolone, Miboleron, Norethandrolon, Normethandron,
 Oxymesteron, Oxymetholon, Prasteron, Stanolon, Stanozolol,
 Tiomesteron, Nandrolondecanoat, Clostebolacetat oder
 Metenolonenantat gemäβ Anspruch 1.
- Verwendung von Testosteron propionat gemäβ Anspruch 1.
 - 5. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemä β der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 0.005 bis 300 mg wirksamer Verbindung pro Dosiseinheit.
 - 6. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von

WO 97/41865 14 PCT/DE97/00863

5

10

Arzneimitteln gemä β der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 0.1 bis 250 mg wirksamer Verbindung pro Dosiseinheit.

- 7. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemä β der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 1 bis 10 mg wirksamer Verbindung pro Dosiseinheit.
- 8. Verwendung von Testosteron propionat zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend 2 mg pro Dosiseinheit.
- 9. Topische pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Freisetzungsrate einer androgenen Verbindung zur glandulär-subpräputialen oder intraglandulär-intraurethralen Applikation.
 - 10. Topische pharmazeutische Zubereitung enthaltend ein Derivat mit Depot-Wirkung einer androgenen Verbindung zur glandulär-subpräputialen oder intraglandulär-intraurethralen Applikation.

Inte onal Application No PCT/DE 97/00863

A. CLASSI	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/565	•	
_, , ,	0. 6	•	
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifi	ication and IPC	
B EIELOS	SEARCHED		
Minimum d IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by classificate A61K		
Documentat	tion searched other than minimum documentation to the extent that $oldsymbol{x}$	uch documents are included in the fields so	earched
Electronic	lata base consulted during the international search (name of data base	e and, where practical, search terms used)	
G			
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 97 06789 A (ALZA CORPORATION) February 1997 see the whole document	27	1-10
X	EP 0 491 076 A (THERATECH, INC.) 1992 see the whole document	24 June	9,10
x	US 3 148 112 A (R.G. ZIMBELMAN) 8 September 1964 see the whole document	3	8
	-	-/	
X Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
* Special ca *A* document consider filing *L* document which citation *O* document other citation *P* document consider citation *P* document consider citation *B* document consider citation *B* document consider	nent defining the general state of the art which is not detect to be of particular relevance document but published on or after the international date	To later document published after the interpretation or priority date and not in conflict we cited to understand the principle or the invention. "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious the art. "&" document member of the same patent.	the the application of the considered to the considered to occurrent is taken alone and the considered to occurrent is taken alone and the considered to occurrent of the conservation of
Date of the	e actual completion of the international search 20 August 1997	Date of mailing of the international se	earch report
	mailing address of the ISA	Authorized officer	
nane and	Hailing studes of the 15% European Patent Office, P.B. 5818 Patentiann 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Theuns, H	

1.

Inte anal Application No
PCT/DE 97/00863

C.(Continu	abon) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PCT/DE 97/00863
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-096007 XP002038146 & RU 2 036 644 C (LORAN 0 B) , 9 June 1995 see abstract	1-10
	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-072653 XP002038152 & JP 07 328 053 A (UMIEDA T) , 19 December 1995 see abstract	1-10

1.

Form PCT/ISA/210 (continuation of second shoet) (July 1992)

International application No.

PCT/DE 97/00863

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos: 1,5-7,9-10 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: A complete search is essentially impossible because of the wording "androgens", "derivatives", "metabolites", etc.
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	mational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos:
	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark (The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees

information on patent family members .

PCT/DE 97/00863

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family • member(s)	Publication date
WO 9706789 A	27-02-97	_AU 6853596 A	12-03-97
EP 0491076 A	24-06-92	AU 637860 B CA 2032878 A JP 4312520 A AU 6849990 A	10-06-93 21-06-92 04-11-92 09-07-92
US 3148112 A	08-09-64	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ir ationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00863

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt
1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
•
2. X Ansprüche Nr. 1,5-7,9-10 weil zie sich auf Telle der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Amforderungen zo wenig entsprechen.
Durch den Wortlaut "Androgenen", "Derivaten", "Metaboliten" usw. ist eine vollständige Recherche im wesentlichen nicht möglich.
3. Ansprüche Nr. weil er sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diem internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Anspruche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Anspruche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusatzliche Recherchengebuhr gerechtferügt hatte, hat die Internauonale Recherchenbehorde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
De der Anmelder nur einige der erforderlichen zuszuzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Anspruche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Anspruche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt zich daher auf die in den Anspruchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Diametric Charles and Middle control Middle control of the control
Bemerkungen hinzichtlich eines Widerspruchs Die zusatzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichtungen, die zur selben Patentfamilie gehören

int. onales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00863

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9706789 A	27-02-97-	AU 6853596 A	12-03-97
EP 0491076 A	24-06-92	AU 637860 B CA 2032878 A JP 4312520 A AU 6849990 A	10-06-93 21-06-92 04-11-92 09-07-92
US 3148112 A	08-09-64	KEINE	*******

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patent/amilia)(Juli 1992)